



Webinar XI - Diálogos Regulatórios Internacionais Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos de Uso Humano - ICH

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP

Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE
Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed
Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS



Anvisa - Membro Regulador do ICH e Comitê Gestor



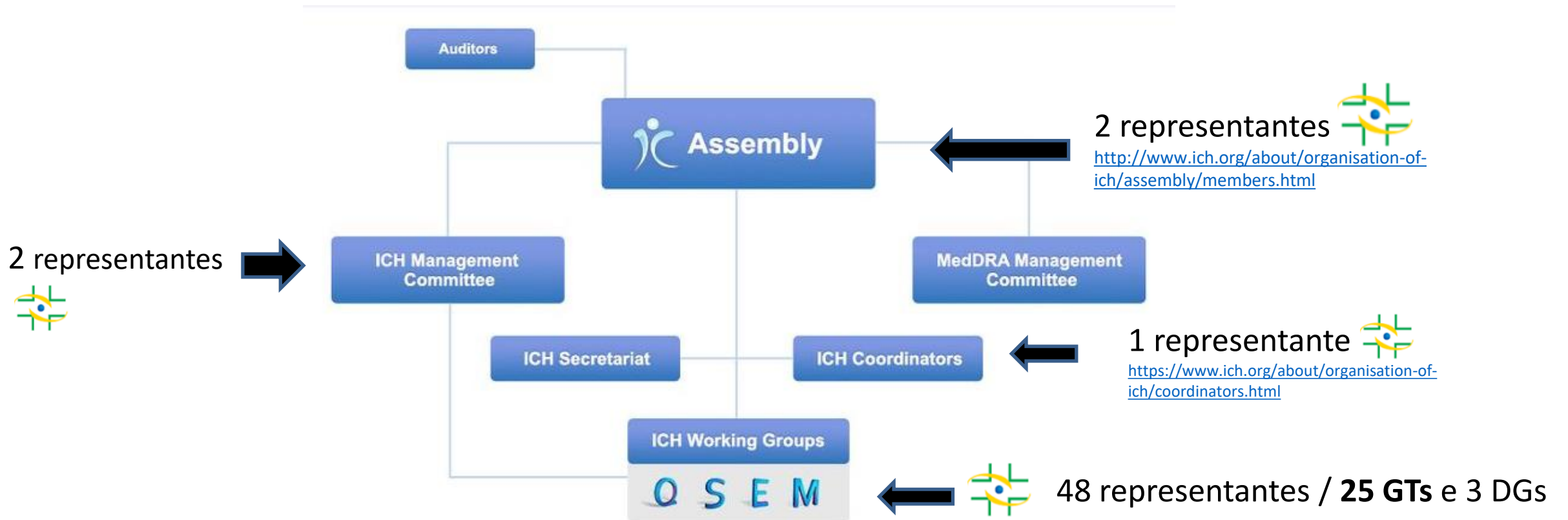
O ICH é o principal fórum de harmonização de requerimentos técnicos composto por Reguladores e Indústria Farmacêutica.





Diálogos Regulatórios Internacionais - ICH

Organograma Atual e Participação Anvisa*



*Dados atualizados em 24/05/2020



Diálogos Regulatórios Internacionais - ICH

ICH – Dados Gerais

Representação de 49 entidades com mais 700 especialistas:

17 Membros ICH

- 11 Membros Reguladores 6 Membros da Indústria
- **ANVISA é a única AR membro da América Latina**

32 Observadores

- 4 ARs LATAM (ANMAT, CECMED, COFEPRIS, INVIMA)

Há requerimentos para deliberação na próxima reunião da Assembleia prevista para Jun/2021





Diálogos Regulatórios Internacionais - ICH

Participação Comitê Gestor

Subgrupos do Comitê Gestor:



- **Treinamento**

Online Training Programme ^

- > ICH E6(R2) - Interpretation and Application
- ∨ ICH Q1 - Introductory Training material
 - Developed by: Northeastern University
 - Link: <https://northeastern.blackboard.com/>
 - Description: The ICH-Q1 training is an introductory training that focus on the key concepts presented in the Q1 guidelines and the intricacy of the guidelines themselves. The course is presented as an interactive 15 module training that takes advantage of a diverse array of learning strategies. Please email batl@northeastern.edu to receive log in credentials (username and password) to access the ICH-Q1 training.
 - Published on ICH website in March 2020
- > ICH Q7 - Overview of Good Manufacturing Practice

- **Financeiro:** sustentabilidade
- **Novos Tópicos** – Impactos da Pandemia e Avaliação das Propostas na reunião em Jun/2021
- **Organização do evento comemorativo dos 30 anos do ICH** *(cancelado devido a pandemia)*

Publicação de um artigo comemorativo prevista para Julho 2021



Diálogos Regulatórios Internacionais - ICH

Pesquisa de avaliação da adesão e adequada implementação dos Guias ICH conduzida por terceiro independente (CIRS)

Pesquisa realizada em Dezembro de 2020 com participação de cada Membro Regulador do ICH e Observadores:

- *Auto avaliação e*
- *Avaliação pela Indústria*

Resultados agregados serão apresentados na próxima reunião do Comitê Gestor (CG) e Assembleia ICH (Implementação e Adesão) subsidiaram a eleição ao CG



Diálogos Regulatórios Internacionais - ICH

Impactos da Pandemia

Reuniões presenciais canceladas devido a Pandemia:

Junho 2021 em Icheon – bianual

Novembro 2021 em Vancouver - bianual

Próximas reuniões presenciais:

Reunião interina Comitê Gestor 2022 (em avaliação)

Mai de 2022 em Atenas (em avaliação)

Novembro 2022 em Icheon (em avaliação)

[ICH Official web site : ICH](#)



Processo Formal de Elaboração de Normas ICH

Seleção do novo tópico para harmonização

Construção do Consenso do documento técnico

Step 1

2a. Consenso e aprovação pela Partes (Assembleia)
2b. Adoção do Draft pelos Reguladores

Step 2

Consulta Pública Regional e Discussão

Step 3

Adoção do Guia pela Assembleia

Step 4

Implementação

Step 5



ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária



Processo de Harmonização do ICH

Onde encontrar essas informações??

Site do ICH

<https://www.ich.org/about/articles-procedures.html>

Documentos de Governança do ICH:

[Download the ICH Articles of Association \(v5.0\),](#)

[Download the Assembly Rules of Procedure \(v9.0\),](#)

[Download the Management Committee Rules of Procedure \(v10.0\),](#)

[Download the Standard Operating Procedures document \(v10.0\),](#)



Perguntas?





Webinar Diálogos Regulatórios Internacionais Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Fármacos de Uso Humano - ICH

Realização:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Coordenação de Gestão da Transparência e Acesso à Informação - CGTAI
Gerência-Geral de Conhecimento, Inovação e Pesquisa - GGCIP

Assessoria de Assuntos Internacionais – AINTE
Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos – GGMed
Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária - GGFIS



Visão Geral dos Temas de Segurança do ICH

Guias de Segurança do ICH com participação da GGMed:

- **S5 (R3):** Revision on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals;
- **S9 Q&A:** Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals.



S5 (R3): Revision on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals

1. Qual o tema do Guia?

Desenvolvimento de princípios básicos para possível aceitação regulatória de ensaios *in vitro*, *ex vivo* ou *in vivo* em não-mamíferos para avaliação de toxicidade de moléculas no desenvolvimento embriofetal;

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Guia de estudos não-clínicos;

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

Atingiu Step 4 em fevereiro de 2020. Um grupo de manutenção foi criado para atualização do guia conforme a evolução do conhecimento científico sobre os ensaios para avaliação de toxicidade reprodutiva.

Originalmente grupo de Revisão que teve seu escopo alterado para *Maintenance Procedure* se transformando em S5(R4). O grupo não está conduzindo atividades no momento.



S5 (R3): Revision on Detection of Toxicity to Reproduction for Human Pharmaceuticals

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Não houve contribuições para a CP regional. As empresas devem estar preparadas para as discussões de implementação do guia.

5. Quais os próximos passos?

- Participar do grupo de manutenção para atualização do guia.
- Definir estratégias para implementação do guia.
- Os anexos do guia ICH S5(R3) serão atualizados conforme novas referências bibliográficas, abordagens de qualificação ou novos dados se tornem disponíveis.



S9 Q&A: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

1. Qual o tema do Guia?

O S9 trata de considerações para o desenvolvimento não-clínico de novas drogas anti-câncer, trazendo principalmente estudos abreviados, isenções e discussão sobre a necessidade de condução de determinados testes. Foi criado um grupo para elaboração de um perguntas e respostas.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Guia de estudos não-clínicos;

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia já está implementado em Step 4 nos países fundadores, bem como o Q&A que já se encontra publicado em Step 4 no site do ICH. No Brasil, implementado na forma do Guia nº 27, versão 1 (Guia para Avaliação não clínica para produtos farmacêuticos anticancerígenos), e Perguntas e Respostas. Após período de consulta, a área optou por não publicar a 2ª versão do guia.



S9 Q&A: Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Neste momento, o setor regulado já contribuiu com a tradução “bruta” do guia e do Q&A, que posteriormente foi trabalhada internamente pela Anvisa para ajustes e maior consistência. Não acreditamos que possa haver maiores contribuições do setor nesse momento.

5. Quais os próximos passos?

- Guia nº 27, versão 1 (Guia para Avaliação não clínica para produtos farmacêuticos anticancerígenos), e Perguntas e Respostas publicado. O grupo não irá se reunir na próxima reunião presencial.



Visão Geral dos Temas de Eficácia do ICH

Guias de Eficácia do ICH com participação da GGMED:

- **E6(R3):** Good Clinical Practice
- **E8(R1):** Revision of General Considerations for Clinical Trials
- **E9(R1):** Statistical Principals for Clinical Trials (Defining the Appropriate Estimand for a Clinical Trial/Sensitivity Analyses)
- **E11A:** Pediatric Extrapolation
- **E17:** General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials
- **E19:** Optimisation of Safety Data Collection
- **E20:** Adaptive Clinical Trials



E6(R3): Good Clinical Practice

1. Qual o tema do Guia?

A terceira revisão do guia tem o objetivo de abordar a aplicação dos princípios de BPC (Boas Práticas Clínicas) aos mais diversos tipos de ensaios clínicos que estão sendo utilizados para avaliação regulatória de medicamentos. O guia também visa fornecer flexibilidade aos ensaios clínicos, sempre que apropriado, para facilitar o uso de inovações tecnológicas.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O guia E6 do ICH já está incorporado na RDC 09/2015.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia terá um documento principal listando os princípios de BPC e também anexos para detalhar sobre os diferentes tipos de ensaios clínicos. Há um cronograma para a revisão de "Principles and Objectives/Annex 1" e outro para o "Annex 2". Este último tem previsão de aprovação do *Concept Paper* em dez/2021.

ICH E6 Principles (Draft Version: March 2021) - https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6-R3_GCP-Principles_Draft_2021_0419.pdf

18 e 19 de maio de 2021: E6(R3) EWG *global web conference* para apresentar o *draft* (detalhes: [Public Events page.](#))



E6(R3): Good Clinical Practice

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O grupo está em fase inicial de discussão. O setor regulado poderá contribuir posteriormente em consulta pública e em discussão de tópicos específicos.

5. Quais os próximos passos?

- Data do Sign off Step 1: dez/21
- Data do Sign off Step 2a: jan/22
- Data do Sign off Step 2b: jan/22
- Em seguida, será definida data de início do período de contribuições
- Início de redação do draft do Annex 2: Jun 2022
- Fim da Consulta Pública Step 3 (Principles and Objectives/Annex 1): Jul. 2022
- Data do Sign off Step 3: nov/22
- Data Sign off Step 4: nov/22



E8(R1): Revision of General Considerations for Clinical Trials

1. Qual o tema do Guia?

A revisão do guia propõe atualizar os conceitos gerais de estudos clínicos no que tange a qualidade dos dados gerados. A proposta é identificar fatores críticos para desenhos de estudos clínicos baseado no conceito de *quality by design*. Também é apresentado uma gama mais ampla de desenhos experimentais baseados em novos modelos de estudos, além de referências com outros guias relevantes do ICH.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O modelo discutido com o ICH alinha-se com a atual avaliação da Anvisa como proposto na RDC 09/2015.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

No momento, o grupo continua avaliando as contribuições recebidas por meio das consultas regionais, e encontra-se em fase de finalização de revisão do guia.



E8(R1): Revision of General Considerations for Clinical Trials

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado pôde contribuir por meio da consulta regional disponibilizada no site da Anvisa. No momento está ocorrendo a compilação e avaliação das contribuições.

5. Quais os próximos passos?

- As reuniões virtuais do grupo tem sido constantes (última reunião virtual: 05/12 - 4h de reunião) para a continuação da discussão das contribuições recebidas na consulta regional. Mesmo com a impossibilidade das reuniões presenciais, devido à pandemia de Covid-19, o grupo vem mantendo uma agenda de reuniões visando à finalização da avaliação das contribuições.
- A expectativa era de que o EWG do documento final do guia ICH E8(R1) ocorresse em Fev/21, e que o Step 4: Adoção do Guia ICH Harmonizado pela Assembleia de Membros ocorresse na mesma data.
- Após adoção do guia, há expectativa de se seguir no trabalho de elaboração de materiais de treinamento, conforme necessidade.



E9(R1): Statistical Principals for Clinical Trials (Defining the Appropriate Estimand for a Clinical Trial/Sensitivity Analyses)

1. Qual o tema do Guia?

O guia ICH E9(R1) é um adendo ao Guia E9 (*Statistical Principles for Clinical Trials*), o qual fornece esclarecimentos sobre este Guia e uma atualização sobre o que se convencionou chamar de "estimand" em ensaios clínicos para descrever um quadro acordado para o planejamento, realização e interpretação de análises de sensibilidade e dados de ensaios clínicos. A proposta deste Adendo é se concentrar em princípios estatísticos relacionados a "estimand" e análise de sensibilidade, e não ao uso ou aceitabilidade de procedimentos ou métodos estatísticos específicos. O foco principal do Adendo será em ensaios clínicos confirmatórios.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O Guia ICH E9 está implementado pela Anvisa por meio do Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamentos Sintéticos - RDC 413/2021.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia ICH E9(R1) já se encontra no *Step 4* desde Nov/19. Passou por etapa de Edital de Chamamento n° 12 em 4 de outubro de 2017 para o recolhimento de contribuições ao documento. Na Anvisa, foi solicitada tradução do guia para implementação no Brasil. No momento, o grupo está elaborando o material de treinamento.



E9(R1): Statistical Principals for Clinical Trials (Defining the Appropriate Estimand for a Clinical Trial/Sensitivity Analyses)

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado poderá contribuir com a tradução do documento. Além disto, espera-se contribuição do setor no sentido de apontar possíveis dúvidas na implementação do guia a partir da publicação dos materiais de treinamento.

5. Quais os próximos passos?

- Os seguintes materiais de treinamento do guia já se encontram disponíveis:
- [E9\(R1\) Step 2 Training Material - PDF](#)
- [E9\(R1\) Step 2 Training Material - ZIP](#)



E11A: Pediatric Extrapolation

1. Qual o tema do Guia?

O tema do guia é extrapolção pediátrica. Espera-se que o uso de abordagens de extrapolção pediátrica otimizem e aumentem a eficiência do desenvolvimento clínico de medicamento para a população pediátrica.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Espera-se que o guia impacte positivamente as atividades da agência e do setor regulado promovendo a harmonização e fornecendo transparência ao setor regulado e sociedade sobre os requisitos regulatórios para estratégias de extrapolção pediátrica.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O grupo está trabalhando na revisão do draft do documento técnico para atingir o Step 1. Também trabalha na construção de um Anexo que apresentará exemplos de extrapolção pediátrica para melhor compreensão das orientações do guia.



E11A: Pediatric Extrapolation

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Entendemos que o setor regulado pode se manifestar acerca do tema pelos meios gerais de contato com as áreas técnicas de registro de medicamentos novos (e-mail institucional e SAT).

5. Quais os próximos passos?

- Data do Sign off Step 1 / Data do Sign off Step 2a / Data do Sign off Step 2b: Estimada: nov/2021
- Disponibilização para Consulta pública.
- Data Sign off Step 4 : Estimada: 2023.



E17: General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials

1. Qual o tema do Guia?

O guia aborda aspectos de planejamento, desenho e condução de ensaios clínicos multirregionais (MRCTs).

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Haverá impacto para a pesquisa clínica em relação a DDCMs contendo ensaios no formato de MRCTs e também haverá impacto para as áreas de registro de medicamentos na avaliação de dossiês de eficácia e segurança contendo relatórios clínicos de MRCTs.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia já está publicado e encontra-se implementado pela Anvisa por meio do Roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registro de Medicamentos Sintéticos (Maio/19) e posteriormente pela RDC 413/2021 (Dispõe sobre alterações pós-registro e cancelamento de registro de produtos biológicos.)

O objetivo do IWG é elaborar materiais de treinamento que subsidiem a implementação do guia, uma vez que o tema é novo e complexo.



E17: General principle on planning/designing Multi-Regional Clinical Trials

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado pode apontar possíveis dúvidas na implementação do guia após a publicação dos materiais de treinamento.

5. Quais os próximos passos?

- Um extenso material de treinamento, incluindo 7 módulos, foi elaborado com o objetivo de promover implementação eficiente e consistente do Guia E17 no contexto de um ambiente de desenvolvimento de medicamentos em constante evolução:
- [E17 Step 4 Presentation](#)
- [E17 Training Modules](#)
- [E17 Training Introduction video](#)
- [E 17 Training Module 1 video](#)
- [E17 Training Introduction video \(youtube\)](#)
- [E 17 Training Module 1 video \(youtube\)](#)



E19: Optimisation of Safety Data Collection

1. Qual o tema do Guia?

O tema do guia é extrapolação pediátrica. Espera-se que o uso de abordagens de extrapolação pediátrica otimizem e aumentem a eficiência do desenvolvimento clínico de medicamento para a população pediátrica.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Espera-se que o guia impacte positivamente as atividades da agência e do setor regulado promovendo a harmonização e fornecendo transparência ao setor regulado e sociedade sobre os requisitos regulatórios para estratégias de extrapolação pediátrica.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O grupo está na fase de consolidação das contribuições advindas das consultas públicas nos países. As reuniões estão acontecendo na frequência quinzenal, e o grupo atualmente encontra-se na parte final das consolidações.



E19: Optimisation of Safety Data Collection

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado já contribuiu na fase da consulta pública, agora pode ajudar na implementação do guia.

5. Quais os próximos passos?

- Consolidar as contribuições e finalizar o guia.
- Data do Sign off Step 3 / Data Sign off Step 4 (adoção pela Assembleia ICH): jun/22



E20: Adaptive Clinical Trials

1. Qual o tema do Guia?

O tema do grupo é sobre a elaboração de um guia de desenhos adaptativos no qual sejam padronizados as definições, princípios gerais e pontos a serem considerados pelas agências reguladoras.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

No momento não existe legislação sobre o assunto no Brasil. O principal impacto será a elaboração de guia sobre desenhos adaptativos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

Devido à pandemia e devido ao fato de que os participantes do grupo estão envolvidos em estudos na elaboração e avaliação dos desenhos adaptativos para Covid-19, o grupo definiu que neste período teremos uma reunião mensal quando possível.

O grupo foi dividido em subgrupos de acordo com determinados assuntos de desenhos adaptativos.



E20: Adaptive Clinical Trials

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O grupo está em fase inicial de discussão. O setor regulado poderá contribuir posteriormente em consulta pública e em discussão de tópicos específicos.

5. Quais os próximos passos?

- O grupo está fazendo reuniões com periodicidade de duas ou mais vezes por mês para discutir o esboço inicial do documento, o qual está dividido em tópicos.
- Primeiro draft do guia E20 (Technical Document): Nov/2021
- Step 1, Step2a and Step 2b: Draft do guia E20 endossado: Jun/2022
- Step 3: Revisão dos comentários recebidos / Desenvolvimento de material de treinamento: Ju/2023
- Step 4: Finalização do material de treinamento / Step 4: Finalização do guia E20: Jun/2024



Visão Geral dos Temas Multidisciplinares do ICH

Guias Multidisciplinares do ICH com participação da GGMed:

- **M7(R2):** Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk
- **M9:** Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers
- **M10:** Bioanalytical Method Validation
- **M11:** Clinical electronic Structured Harmonised Protocol (CeSHarP)
- **M12:** Drug Drug Interactions
- **M13:** Bioequivalence Study Design



M7(R2) : Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

1. Qual o tema do Guia?

O guia trata de avaliação e controle de impurezas DNA reativas (mutagênicas).

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O guia se aplica no contexto da RDC 53/2015, que trata de qualificação de impurezas e produtos de degradação e foi implementado por meio da RDC 359/2020, que trata do registro de IFA, ainda que não tenha sido publicado um Guia nacional.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

A R2 do Guia trabalha paralelamente em inclusão de novas monografias em seu adendo e na elaboração de um Q&A.

O Q&A já teve a consulta regional e encontra-se em Step 3.

Já as novas monografias que serão publicadas junto à R2 estão em Step 2, com previsão de consulta regional em junho/2020. O Step 4 está previsto para Dez/2021.



M7(R2) : Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Com relação ao documento Q&A, ele deverá ser traduzido após atingir Step 4. Caso necessário, serão publicadas respostas específicas aos comentários das consultas regionais. Já o documento de Adendo que também se encontra em fase de consolidação das consultas, deverá ser traduzido após atingir Step 4.

5. Quais os próximos passos?

O grupo está atualmente trabalhando na atualização das monografias que constará do Apêndice 3. A previsão é de que o step 1 seja finalizado na próxima Teleconferência, em junho/21. Em seguida, consulta regional das monografias dos compostos: brometo de etila, formaldeído, acetaldeído, epicloridrina, estireno, acetato de vinila e 1,2-dobromoetano.

Publicação da avaliação dos comentários recebidos na consulta regional.

Sign Off e adoção dos documentos Q&A e Adendo.



M9: Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers

1. Qual o tema do Guia?

Guia para Isenção de Estudos de BD/BE baseada no Sistema de Classificação Biofarmacêutica.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O principal impacto é na RDC 37/2011, que apresenta um sistema diferente de isenção de estudos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia ICH M9 foi concluído e publicado em novembro de 2019.



M9: Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado poderá contribuir na implementação do guia com a consulta pública 1.044. de 8 de abril de 2021, referente à revisão da RDC 37/2011.

5. Quais os próximos passos?

Compilação dos dados da consulta pública descrita acima que se encerra em julho/2021 para elaboração de minuta resolução à ser submetida à Diretoria Colegiada da Anvisa.



M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis

1. Qual o tema do Guia?

O guia trata de validação de métodos bioanalíticos e análise de amostras de estudo, aplicável tanto a medicamentos sintéticos como biológicos.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O guia se aplica no contexto da RDC 27/2012, que trata de validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O grupo está discutindo os comentários recebidos na consulta pública regional do *draft* do guia (step 3). As discussões do grupo estão acontecendo por meio de reuniões remotas 2 vezes ao mês, normalmente.



M10: Bioanalytical Method Validation and Study Sample Analysis

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Com o fim das discussões das contribuições recebidas na Consulta Pública Regional, e a finalização do guia, a expectativa é que o setor colabore nas etapas de implementação do novo texto na regulamentação da Anvisa.

5. Quais os próximos passos?

Continuação das discussões das contribuições recebidas na Consulta Pública Regional e elaboração de um documento Perguntas e Respostas (material de treinamento) sobre o Guia, atualmente sendo feitas através de videoconferências e de forma mais enfática na próxima reunião presencial.

A previsão de finalização do guia é na reunião de 11/2021 com a finalização dos materiais de treinamento na mesma reunião.

Previsão Step 3 sign-off e Step 4 adoção: Nov/21.



M11: Clinical electronic Structured Harmonized Protocol (CeSHarP)

1. Qual o tema do Guia?

O objetivo é desenvolver um protocolo de ensaio clínico no formato eletrônico com conteúdo padronizado descrevendo componentes obrigatórios e opcionais.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Nos processos de trabalho da Anvisa, um modelo eletrônico harmonizado pode otimizar a submissão de protocolos de ensaio clínico, diminuir exigências relacionadas e permitir uma troca mais eficiente de informações do protocolo entre agências reguladoras.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

Atualmente, o grupo encontra-se no Step 1. No começo de junho haverá reunião para discussão dessas contribuições.



M11: Clinical electronic Structured Harmonized Protocol (CeSHarP)

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Os principais desafios é desenvolver um modelo flexível, no qual a necessidade de consistência deve ser cuidadosamente balanceada com flexibilidade para cumprir os regulamentos e práticas locais. Outra dificuldade é desenvolver uma especificação técnica para o compartilhamento de informações do protocolo. Essa troca de informações pode depender do desenvolvimento de um banco de dados. Por exemplo, os documentos em forma PDF não permitiriam essa função.

O setor regulado pode contribuir com sugestões de como ultrapassar esses desafios e dificuldades.

5. Quais os próximos passos?

Importante destacar que as duas entregas do grupo – os guias e templates e as especificações técnicas, foram separadas. O template inclui identificação de tópicos, texto comum, campos de dados e terminologias. As especificações técnicas dizem respeito a uma base padrão, aberta, pública, para troca de informações eletrônicas sobre os protocolos clínicos.

Guideline, Template, Basis of Requirements, Technical Description: Step 1 Sign-off: May. 2021 / Step 2a / 2b endorsement: Sep. 2021 / End of Public Consultation Period: Jun. 2022

Full Technical Specification for Electronic Exchange: Step 1 Sign-off: Nov. 2021 / Step 2a/2b endorsement: Feb. 2022 / End of Public Consultation Period: Dec. 2022

Step 3 Signoff of Technical Document (ALL deliverables) Step 4 Adoption of Technical Document (ALL deliverables): May.



M12: Drug Drug Interactions

1. Qual o tema do Guia?

Estudos para avaliação de interações medicamentosas, causadas por interações através de enzimas (ex.: CYPs) ou transportadores (ex.: OATP) envolvidos nos processos de ADME, necessários para o registro de medicamentos sintéticos (IFA isolado ou associado). São abordados desenho e interpretação de estudos in vitro e in vivo, além da aplicação de modelos computacionais (ex.: PBPK e PopPK).

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Não há regulamentação específica sobre o tema no Brasil, com exceção de notas técnicas da CETER com foco em estudos de interação farmacocinética para registro de ADF e o roteiro de análise GESEF. O Tema impacta todos os setores que realizam análise de dados de eficácia e segurança, que precisarão internalizar o tema através, por exemplo, de roteiros de análise. Serão necessárias capacitações específicas para os especialistas ANVISA e, possivelmente, do setor regulado.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

Guia em desenvolvimento, desde dez/19. Primeira reunião presencial em Nov/2019, última realizada virtualmente em Nov/2020.

Discussão acontecendo por meio de reuniões remotas 1 vez ao mês, normalmente.



M12: Drug Drug Interactions

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Neste momento, o setor regulado pode se familiarizar com os guias de referência utilizados para construção do M12 (Guias DDI: FDA 2020, PMDA 2017 e EMA 2013).

No ICH busca-se a discussão de divergências e inclusão de novas fronteiras do conhecimento, mas a maior parte dos critérios técnicos está atualmente estabelecida nestes guias.

Esses estudos são parte de desenvolvimento de medicamentos novos, mas também são aplicáveis a medicamentos inovadores e a implementação precisará ser discutida com o setor regulado.

5. Quais os próximos passos?

Sign off Step 1 – foi adiado em 6 meses e está previsto para Q1/2022.



M13: Bioequivalence Study Design

1. Qual o tema do Guia?

O tema do guia é estudos de bioequivalência para formas farmacêuticas orais de liberação imediata. É possível que o tema bioisenção por demais concentrações também seja tratado pelo grupo.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O principal impacto será a harmonização dos critérios regulatórios para condução de estudos de bioequivalência, podendo abranger também bioisenções de demais dosagens.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O grupo foi criado em 2020, mas ocorreram algumas reuniões prévias para sua implementação. Atualmente as reuniões estão acontecendo por meio de teleconferência, sendo realizadas de uma a duas reuniões mensalmente.



M13: Bioequivalence Study Design

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Alguns assuntos não harmonizados entre os participantes do ICH serão debatidos para a criação do guia resultando do grupo ICH M13. Entre os assuntos técnicos que serão debatidos estão, por exemplo, a necessidade de condução de estudos de bioequivalência na condição de alimentação adicionalmente ao estudo em jejum.

Em momento oportuno, o produto do grupo de discussão será colocado em consulta pública, momento no qual o setor regulado poderá fazer suas contribuições.

5. Quais os próximos passos?

O grupo ainda está em seus estágios iniciais da elaboração do guia a ser publicado sobre o assunto (Step 1).

- Reunião para elaboração do technical document: Nov/21
- Finalização do draft technical document (primeiro da série (M13A) e Step 1 sign-off: Abr/22
- Step 2a/2b do primeiro draft e início da consulta pública: Jun/22
- Início do trabalho no segundo guia da série e anexos (Tier 2 topic): Jul/22
- Step 3 Fim do período de consulta pública: Jan/23 / Step 4 adoção do guia final M13A: Nov/23
- Início do trabalho para o terceiro guia da série ou anexos (Tier 3 topics): Jul/24



Visão Geral dos Temas de Qualidade do ICH

Guias de Qualidade do ICH com participação da GGMed:

- **Q2/Q14:** Analytical Procedure Development and Revision of Q2 (R1) Analytical Validation
- **Q3D (R1):** Guideline for Elemental Impurities
- **Q3E:** Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables for Pharmaceuticals and Biologics
- **Q5A(R2):** Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin
- **Q12:** Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management
- **Q13:** Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products



Q2/Q14: Analytical Procedure Development and Revision of Q2 (R1) Analytical Validation

1. Qual o tema do Guia?

O Q14 objetiva abordar o desenvolvimento de métodos analíticos utilizando a abordagem de ciclo de vida (enhanced approach) e o Q2(R1) está sendo revisado a fim a incluir a abordagem de validação para métodos analíticos com análise multivariada dentre outras atualizações.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

A Anvisa possui atualmente a RDC 166/2017 vigente que trata sobre o tema de validação de métodos analíticos mas não possui nenhuma normativa ou guia que preveja as diretrizes aplicáveis ao desenvolvimento de métodos analíticos. A depender das inovações trazidas pela Revisão do Guia Q2 pode ser necessário revisar a normativa vigente.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

Foi realizada uma nova consulta interna entre os membros do grupo em janeiro/2021 onde as áreas da Anvisa afetas ao tema foram contatadas. Neste período as contribuições preliminares foram consolidadas e discutidas em uma reunião interina realizada em março/2021. O grupo espera finalizar o Step 1 até julho de 2021.



Q2/Q14: Analytical Procedure Development and Revision of Q2 (R1) Analytical Validation

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado poderá contribuir com as discussões quando houver a consulta pública.

5. Quais os próximos passos?

- Atualizar os guias Q2/Q14 a partir dos comentários recebidos na segunda rodada de consulta interna com expectativa de finalização na semana de reuniões virtuais em junho/2021.
- Cronograma inicial:
- Mudança para Step 2a/b: Mai/2021.
- Consulta pública entre julho de 2021 e janeiro de 2022.
- Adoção: Maio de 2022.



Q3D (R1): Guideline for Elemental Impurities

1. Qual o tema do Guia?

O tema do guia Q3D(R1) é a definição de limites das impurezas elementares nos produtos acabados, que podem ser administrados por via oral, parenteral, inalatória. O guia Q3D(R1) está sendo revisado para inclusão dos limites para impurezas elementares para produtos administrados por via cutânea e transdérmica (Q3D(R2)).

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O guia, por si só, pode ser implementado sem a necessidade de complementação de novos dispositivos regulatórios.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia Q3D (R1) encontra-se em step 5, implementado em alguns países. No Brasil encontra-se implementado por meio da RDC 359/2020 (Institui o Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) e a Carta de Adequação de Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (CADIFA), e RDC 361/2020 (submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento). O guia Q3D (R2) está em step 3, ou seja, em finalização de consulta pública nos países membros.

Embora haja participação da Anvisa no grupo, ela só se dá em uma revisão específica do Guia. O guia em si é mais antigo e ainda não temos prazo para implementação – ele envolveria também uma mudança na Farmacopeia Brasileira.



Q3D (R1): Guideline for Elemental Impurities

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado pode contribuir por meio do compartilhamento de dificuldades e experiências práticas de sucesso que envolvem desde o processo de análise de risco quanto metodologias analíticas para quantificação das impurezas visando dar suporte à ANVISA quanto à implementação do guia.

5. Quais os próximos passos?

O guia Q3D (R1) está em fase de implementação no Brasil entretanto ainda não foram definidos os prazos para a implementação. Há a necessidade de definição destes prazos.

O guia Q3D (R2) está no estágio I do step 3 onde a consulta pública regional no Brasil já foi finalizada (03/12/2020) e nos outros países membros a consulta pública está sendo finalizada. Depois da finalização de todas as consultas públicas, os comentários e contribuições serão avaliados pelo grupo até a harmonização final do Guia. O próximo passo após a finalização do Guia é a determinação do prazo para implementação do guia revisado ICH Q3D (R2).



Q3E: Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables for Pharmaceuticals and Biologics

1. Qual o tema do Guia?

Harmonização na avaliação e controle de extraíveis e lixiviáveis em medicamentos.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O Brasil não possui dispositivo regulatório que trate da avaliação e controle de extraíveis e lixiviáveis em medicamentos. Esse guia busca alinhar as expectativas acerca do tema entre reguladores e regulados.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

Construção e consenso do *draft*, etapas 1 e 2 do fluxo do ICH.



Q3E: Impurity: Assessment and Control of Extractables and Leachables for Pharmaceuticals and Biologics

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado poderá contribuir na etapa 3 do fluxo do ICH, por meio da consulta regional prevista para o primeiro semestre de 2023.

5. Quais os próximos passos?

- O grupo está realizando reuniões virtuais para elaboração do *draft* (etapa 1). A próxima reunião por teleconferência ocorrerá em junho/2021.
- Step 1 sign-off / Step 2a/b endorsed: Nov. 2022
- Período de Consulta Pública: Jan- Jun 2023
- Step 4 adoção: Nov. 2024



Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin

1. Qual o tema do Guia?

O tema do guia é a avaliação e testes da segurança viral de produtos biotecnológicos derivados de linhagens celulares caracterizadas de origem animal ou humana.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

A RDC nº 55/2010 da Anvisa já prevê a apresentação de relatório da validação dos procedimentos de remoção e/ou inativação virais utilizados, quando aplicável. O principal impacto previsto será a inclusão de novas classes de biotecnológicos, desenvolvidas após a publicação da versão inicial do guia, no escopo do Q5A. Ademais, o guia visa flexibilizar as abordagens para validação da remoção/inativação viral; inclusão de novos ensaios virais e métodos analíticos alternativos; validação da remoção/inativação viral e estratégias de mitigação de risco no âmbito da produção contínua e atualização do guia em relação aos aspectos de validação da remoção/inativação viral.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia encontra-se em *Step 1*. Desde novembro de 2019, estão sendo realizadas teleconferências e reuniões para discussões e revisão do guia.



Q5A(R2): Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado pode contribuir por meio da consulta pública, que será disponibilizada no segundo semestre de 2021 pela Anvisa.

5. Quais os próximos passos?

- Em substituição ao encontro Atenas, em novembro de 2020, teleconferências foram realizadas para promover discussões e aperfeiçoamento do guia.
- Step 1 sign-off e endosso Step 2 a/b: Nov 2021
- Step 3 sign-off e Step 4 adoção: Maio 2023



Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

1. Qual o tema do Guia?

O guia aborda aspectos técnicos e regulatórios relacionados ao gerenciamento do ciclo de vida do produto, com foco na fase de pós-registro de medicamentos e produtos biológicos. O guia traz propostas de ferramentas para serem utilizadas para o gerenciamento das mudanças pós-registro de uma forma mais eficiente e flexível.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O guia impacta nas resoluções de registro e pós-registro de medicamentos e produtos biológicos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia encontra-se em *Step 5*, e foi criado o IWG (adoção em março 2020) para elaboração de material de treinamento. A GQMED recentemente propôs um projeto piloto para implementação de parte do guia Q12, e se for adiante haverá uma implementação parcial, como piloto, no segundo semestre deste ano (2021).



Q12: Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado já contribuiu na construção do guia por meio da consulta regional, e para a implementação, o setor pode contribuir nas consultas públicas das revisões das normas de registro e pós-registro.

Para medicamentos sintéticos o setor regulado está participando do GT de revisão das normas RDC 200/2017 e RDC 73/2016, nas quais algumas ferramentas do Q12 serão introduzidas.

5. Quais os próximos passos?

O IWG encaminhou para aprovação do MC os módulos 0 a 7 do material de treinamento em março de 2021. Em junho de 2021 o IWG pretende concluir o módulo 8 (estudos de casos) e encaminhar para aprovação do MC.

Falta ainda planejamento para implementação do guia Q12 por parte da GPBIO para produtos biológicos.



Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products

1. Qual o tema do Guia?

O tema do guia é o processo de produção contínua, englobando fármacos e produtos acabados, novos ou já existentes, genéricos e similares, sintéticos e proteínas terapêuticas.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

A Anvisa não possui dispositivo regulatório específico que trate de processo de produção contínua. No entanto, os dispositivos atualmente existentes possibilitam a aprovação de plantas fabris e de produtos que envolvam essa tecnologia. Desse modo, espera-se que esse guia venha a ter impactos menores sobre os dispositivos regulatórios da Anvisa, em especial os relacionados a BPF, registro e pós-registro de fármacos, produtos sintéticos e produtos biológicos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O guia encontra-se em *Step 1*. Desde junho de 2019, estão sendo realizadas teleconferências e reuniões para discussões e elaboração do *draft* do guia, o qual encontra-se em estágio avançado de redação.



Q13: Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado pode contribuir por meio da consulta pública, a qual será disponibilizada no segundo semestre de 2021 pela Anvisa.

5. Quais os próximos passos?

- A redação do *draft* do guia foi finalizada em 26/05/21 (ontem). Seguirá então para checagem editorial e depois assinatura (Sign-off das etapas 1/2a/2b), até final de maio ou início de jun/21.
- Em seguida: início do período de Consulta Pública.
- Step 3 sign-off e Step 4 adoção do guia final: Nov. 2022



Grupos de Discussão Informal no ICH

- Grupo de Discussão de Qualidade (QDG)
- GDG - GENERIC DISCUSSION GROUP
- Grupo de discussão de Farmacoepidemiologia - PEpiDG
- Pediatric Standing Group



Grupo de Discussão de Qualidade (QDG)

1. Qual o tema do Guia?

Trata-se de grupo de discussão técnica com o objetivo de apoiar a visão de qualidade e o Comitê Gestor através de revisão e recomendações de:

- Novo trabalho de harmonização da qualidade,
- Treinamento relacionado ao conteúdo ou implementação de diretrizes de qualidade;
- Quaisquer atualização necessária do ICH Quality Reflection Paper e a visão de qualidade.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Ainda a definir, caso-a-caso.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O grupo submeteu, em dezembro de 2020, a proposta referente aos tópicos de estabilidade e especificações ao secretariado do ICH para análise do Comitê Gestor e Assembleia como parte do processo anual de revisão de novos tópicos do ICH. Atualmente, o grupo está discutindo o documento de recomendação final acerca dos demais tópicos existentes e novos considerando a visão de qualidade do ICH.



Grupo de Discussão de Qualidade (QDG)

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

O setor regulado participa das discussões por intermédio de associações como EFPIA e PhRMA. No Brasil, foi realizado um Edital de chamamento (finalizado em dezembro/2019) para recolher contribuições acerca da necessidade de revisão das diretrizes existentes da ICH ou de criação de novos tópicos relacionados à qualidade.

5. Quais os próximos passos?

O grupo irá se reunir em maio para concluir o documento de recomendação final para submissão ao Comitê Gestor (MC).

Por fim, haverá a revisão das recomendações específicas da visão de qualidade ICH com o objetivo de alinhar com as entregas do QDG e a revisão do MC.



GDG - GENERIC DISCUSSION GROUP

1. Qual o tema do Guia?

Estudos de bioequivalência e assuntos relacionados, como por exemplo: bioequivalência de formas farmacêuticas diferenciadas, tais como produtos de liberação modificada, produtos injetáveis de longa duração, produtos inalatórios, etc.

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Não há impactos diretos previstos na legislação brasileira, já que todos os temas tratados pelo GDG deverão ser necessariamente tratados no âmbito do ICH M13 antes de que possa ser previsto qualquer impacto neste grupo de discussão.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

O grupo está no seu segundo ano de discussões, em que temas relacionados a bioequivalência são tratados.

Quando a discussão sobre o grau de harmonização para alguns assuntos são concluídos, outros assuntos são pautados e então as discussões são reiniciadas.



GDG - GENERIC DISCUSSION GROUP

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Não é possível que o setor regulado contribua por meio do GDG. As contribuições poderão ser realizadas quando os assuntos discutidos neste grupo forem objeto de publicações (consulta pública) do grupo ICH M13.

5. Quais os próximos passos?

Concluir as discussões sobre o grau de harmonização sobre os assuntos que ainda estão em discussão atualmente, para posteriormente submetê-los às discussões do grupo ICH M13.



Grupo de discussão de Farmacoepidemiologia - PEpiDG

1. Qual o tema do Guia?

Trata-se de novo GT para discussão de estudos de farmacoepidemiologia submetidos para Agências Reguladoras para promover a utilização mais efetiva de dados de mundo real (*real-world data*).

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

Existe uma tendência regulatória mundial para recepção destes estudos como compromisso de pós-comercialização entre agências reguladoras e indústrias. No entanto, requisitos mínimos acerca do escopo e desenho de estudos não foram previamente definidos. Embora seja um tema discutido por várias agências reguladoras, o nível de aprofundamento e construção de diretrizes diferem entre diferentes países. O *Reflection Paper* prevê a avaliação de segurança de medicamentos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

As discussões iniciais (informais) sobre este tema ocorrem por meio de teleconferências desde 11/2019. O grupo elaborou um "*opportunity proposal*" submetido ao Comitê Gestor no primeiro trimestre de 2021, para apresentar como necessidade a elaboração de *Concept Paper* e, assim, dar início à formalização do GT e elaboração do Guia.



Grupo de discussão de Farmacoepidemiologia - PEpiDG

4. De que forma o setor regulado pode contribuir para a discussão/implementação?

Entendemos que o setor regulado pode se manifestar acerca do tema pelos meios gerais de contato com as áreas técnicas de registro de medicamentos novos (e-mail institucional e SAT).

5. Quais os próximos passos?

O GT aguarda a aprovação do *opportunity proposal* para que inicie a elaboração do *Concept Paper* em 06/2021. Não houve atualizações desde a última reunião.



Pediatric Standing Group

1. Qual o tema do Guia?

Trata-se de um *Standing Working Group*, o qual reúne membros do grupo elaborador do Guia E11(R1) (Step 5).

2. Quais os principais impactos do Guia na regulamentação brasileira?

O grupo se dispõe ao apoio técnico de outros grupos do ICH que necessitem de esclarecimentos e avaliações acerca de desenvolvimento clínico de medicamentos pediátricos.

3. Em que estágio de discussão/implementação está o Guia?

No ano de 2020, não houve demandas ao grupo. O grupo está inativo, mas pode ser acionado a qualquer momento por outro grupo ICH, em tema relacionado a pediátrico, como convocação para reunir e opinar.

O produto principal inicial do grupo (Guia E11(R1)) já atingiu o Step 5.